

*Los ácidos grasos esenciales: prevención y  
tratamiento de la inflamación*

*Essential fatty acids: prevention and treatment of  
inflammation*



Autor: Alejandro Ibáñez García

Director: Elías Rodríguez Martín

Grado en Enfermería

Curso 2018-2019

Facultad de Enfermería

## INDICE

Resumen.....	1
Introducción .....	2
Capítulo 1 - Los lípidos .....	5
1.1 - Concepto de lípido .....	5
1.3 - Funciones de los lípidos .....	5
1.3 - Clasificación de los lípidos.....	6
1.4 - Los ácidos grasos.....	10
1.5 - Clasificación de los ácidos grasos.....	11
Capítulo 2 - Conexión inflamación (enfermedad) y grasas .....	13
2.1 - Organización del sistema inmune .....	13
2.2 - La inflamación .....	14
2.2.1 - Agentes proinflamatorios .....	15
2.2.2 - Manifestaciones de la inflamación .....	15
2.2.3 - Control de la inflamación .....	16
2.2.4 - Mecanismos internos de control de la inflamación .....	16
Capítulo 3 - Eicosanoides/docosanoides.....	18
3.1 - Concepto eicosanoide/docosanoide.....	18
3.2 - Síntesis y acciones .....	18
3.3 - Interrupción de producción de eicosanoides/docosanoides.....	21
3.4 - Competencia entre los omega 6 y omega 3.....	22
Capítulo 4 - Los ácidos grasos esenciales: dieta y salud.....	23
4.1 - Fuentes alimentarias.....	23
4.2 - Requerimiento diarios.....	24
4.3 - Ácidos grasos esenciales en diferentes patologías .....	25
Bibliografía .....	31
Anexo .....	39

## Resumen

Los lípidos o grasas son biomoléculas muy heterogéneas con numerosas funciones vitales. Los componentes básicos de las grasas son los ácidos grasos (AG). Desde el punto de vista biológico, también llamado nutricional, los AG se clasifican en esenciales y no esenciales. Los ácidos grasos esenciales (AGE) no pueden ser sintetizados por el organismo y deben obtenerse de la dieta.

Cuando los AGE tienen más de un doble enlace se les denomina poliinsaturados. Entre estos, existen dos: la familia omega 3 y la familia omega 6, a partir de los cuales el organismo puede producir derivados llamados genéricamente eicosanoides (prostaglandinas, prostaciclina, leucotrienos, tromboxanos, etc.), que son reguladores celulares, actuando como elementos clave para controlar las funciones corporales (inmunidad e inflamación). Si se ingiere el tipo correcto de grasa, en las cantidades y proporciones adecuadas, y se preparan con los métodos correctos, permitirán mantenerse saludable. En el caso de los AG omega 3 y omega 6 existe evidencia de que la dieta actual occidental es, en general, deficiente en el aporte de alimentos ricos en AGE omega 3, presentes en el pescado (aceite), la linaza o en las algas. El desequilibrio en la relación entre omega 6 y omega 3, con exceso de omega 6, favorece la producción excesiva de ácido araquidónico, induciendo un exceso de los denominados eicosanoides “malos”, que favorecen el desarrollo progresivo de trastornos cardiovasculares, inmunológicos y desequilibrios hormonales y metabólicos. Es absolutamente necesaria una correcta relación entre la ingesta de AG omega 6 y omega 3. Algunos expertos opinan que la relación ideal entre omega 6 y omega 3 se sitúa entre 1:1 y 2:1.

Palabras clave: lípidos, ácidos grasos esenciales, eicosanoides, inflamación.

## Abstract

Lipids or fats are very heterogeneous biomolecules with numerous vital functions. The basic components of fats are fatty acids (FA). From the biological point of view, also called nutritional, the FA are classified as essential and non-essential. Essential fatty acids (EFA) cannot be synthesized by the body and must be obtained from the diet.

When EFA have more than one double bond, they are called polyunsaturated. Among these, there are two: the omega 3 family and the omega 6 family, from which the organism can produce

derivatives generically called eicosanoids (prostaglandins, prostacyclins, leukotrienes, thromboxanes, etc.), which are cellular regulators, acting as key elements to control body functions (immunity and inflammation). If the correct type of fat is ingested, in the proper amounts and proportions, and prepared with the correct methods, they will allow to stay healthy. In the case of the omega 3 and omega 6 FA, there is evidence that the current western diet is, in general, deficient in the supply of food rich in omega 3 FA, present in fish (oil), flaxseed or in algae . The imbalance in the relationship between omega 6 and omega 3, with excess of omega 6, favors the excessive production of arachidonic acid, inducing an excess of the so-called "bad" eicosanoids, which favor the progressive development of cardiovascular, immunological and imbalances hormonal and metabolic disorders. A correct relationship between the intake of FA omega 6 and omega 3 is absolutely necessary. Some experts believe that the ideal relationship between omega 6 and omega 3 is between 1:1 and 2:1.

Key words: Lipids, essential fatty acids, eicosanoids, inflammation.

## Introducción

Mayoritariamente se emplea el término grasa para referirse a los lípidos. La palabra grasa tiene más connotaciones negativas que positivas, asociándose a síndromes metabólicos como la obesidad y al aumento del riesgo de padecimientos cardiovasculares, entre otras. Sin embargo, en la comunidad científica, se sabe que no todas las grasas son malas ni todas son iguales; concretamente las grasas omega 6 y omega 3, tienen propiedades reguladoras y beneficiosas. Poseen la capacidad de regular los procesos inflamatorios de diversa etiología.

El organismo dispone de un mecanismo interno de control de la inflamación que incluye los leucocitos tipo granulocitos y los denominados mediadores solubles de la inflamación, entre ellos, concretamente, los eicosanoides y docosanoides. Se trata de mediadores lipídicos que todas las células vivas del organismo (las membranas celulares) son capaces de fabricar/liberar. Todos los eicosanoides y docosanoides (prostaglandinas, prostaciclina, tromboxanos, leucotrienos, lipoxinas, resolvinas, protectinas y maresinas) derivan de los ácidos grasos esenciales omega 6 y omega 3, es decir, ácidos grasos que el organismo no puede sintetizar y que deben aportarse mediante la dieta.

El consumo de ácidos grasos omega 6 y omega 3 determinará los tipos de eicosanoides y docosanoides en el organismo y, por tanto, influir potencialmente en todos los procesos en los que intervienen, tales como la respuesta inflamatoria e inmunológica.

Dado que ambos tipos de ácidos grasos emplean las mismas rutas metabólicas y compiten por las mismas enzimas, elongasas y desaturasas (delta-6, delta-5 y delta-4), existe un efecto de competencia entre ellos y, por lo tanto, es necesario un cierto balance en el aporte dietético de los mismos, teniendo en cuenta las fuentes alimenticias en las que se encuentran.

### **Estrategia de búsqueda bibliográfica**

La búsqueda se ha realizado a través de las bases de datos PubMed, Google Académico, Scielo, Nature y ÚniCo (de la Universidad de Cantabria), y de los fondos bibliográficos de la biblioteca de la Facultad de Medicina de la Universidad de Cantabria. Las palabras clave utilizadas han sido: lípidos, ácidos grasos esenciales, eicosanoides e inflamación.

No se han fijado intervalos de tiempo estrictos, puesto que hay evidencia robusta en la prevención y tratamiento con ácidos grasos esenciales de ciertas enfermedades desde hace más de diez años. Sin embargo, un problema importante para encontrar información reciente ha sido la obligatoriedad de pago para su consulta detallada.

### **Objetivos**

#### General

Explorar los conceptos generales de los ácidos grasos esenciales, su contenido en la dieta occidental y su repercusión en la salud.

#### Específicos

1. Describir el concepto, las funciones y la clasificación de los lípidos, en general, y de los ácidos grasos, en particular.
2. Explicar la relación existente entre la inflamación y las grasas.

3. Exponer el concepto, la síntesis, la clasificación y la acción de los eicosanoides/docosanoides, como mediadores lipídicos de la inflamación.

4. Examinar las fuentes alimenticias de los ácidos grasos esenciales y su repercusión en la salud.

### **Estructura del trabajo**

El trabajo está estructurado en cuatro capítulos:

En el primer capítulo se abordan los lípidos en general; se describen sus funciones y clasificación, así como los componentes básicos de los mismos, esto es, los ácidos grasos, haciendo especial hincapié en los ácidos grasos esenciales.

En el segundo capítulo se desarrolla la conexión entre génesis y resolución de la inflamación con los ácidos grasos esenciales y sus derivados (eicosanoides, docosanoides).

En el tercer capítulo se describen ampliamente los mediadores solubles de la inflamación derivados de los ácidos grasos esenciales, esto es, eicosanoides y docosanoides.

En el cuarto y último capítulo se tratan los ácidos grasos esenciales y su presencia en la dieta (fuentes alimentarias, requerimientos diarios, etc.) y su relación con la prevención o tratamiento de diversas patologías.

# Capítulo 1 - Los lípidos

## 1.1 - Concepto de lípido

Los lípidos son un grupo heterogéneo de biomoléculas, principios orgánicos inmediatos que siempre contienen átomos de carbono C, hidrógeno H, oxígeno O, aunque algunos además pueden tener nitrógeno N, fósforo P y azufre S. Coloquialmente se los llama grasas, aceites, sebos... En cambio, a nivel técnico no se usan estos términos indiscriminadamente (1-4).

Las grasas, sebos o mantecas son lípidos presentes en estado sólido o semisólido a temperatura ambiente, que es lo mismo que decir, en torno a 20°C (2-4).

Los aceites, en cambio se encuentran en estado líquido en la temperatura citada. Esto se explica por medio de las temperaturas de fusión de los diferentes compuestos (2-4). Más adelante se darán explicaciones sobre estos hechos.

Todos los lípidos comparten dos características en común (1-4):

En primer lugar, son insolubles en agua y en otros disolventes polares. Es decir, su naturaleza es apolar e hidrófoba. Una molécula polar es aquella en la que uno de sus extremos está cargado positivamente, y el otro de manera negativa. Cuando una molécula es apolar, estas cargas no existen. El ejemplo clásico de sustancia polar es el agua  $H_2O$ .

En segundo lugar, son solubles en disolventes orgánicos, no polares como la acetona, éter, benceno, cloroformo, metanol ...

## 1.3 - Funciones de los lípidos

**Reserva energética:** Debido a su naturaleza apolar no precisan de agua para almacenarse en el organismo. Por otro lado, el modo de almacenaje de los lípidos en las “células de la grasa” (adipocitos), resulta realmente óptimo y eficaz desde el punto de vista funcional. Cada gramo proporciona 9 kilocalorías, en comparación a los valores medios de aporte energético de carbohidratos y proteínas, 4 kcal/gr. Es por ello, que gran parte de la energía del organismo es obtenida a partir de estos en las mitocondrias (1-4).

**Estructural:** Son componentes estructurales de todos los tejidos. Forman parte esencial de las membranas celulares y sus orgánulos debido a su comportamiento anfipático. Esto quiere decir que en contacto con el agua se disponen formando bicapas, los grupos lipófilos de la molécula quedan en el interior y los hidrófilos en el exterior, enfrentados con las moléculas acuosas. Por otro lado, el tejido adiposo proporciona tanto protección mecánica como térmica (1-4).

**Dinámica/biocatalizadora:** Participan en procesos fisiológicos y homeostáticos de vital importancia en forma de mensajeros extracelulares e intracelulares (hormonas esteroideas, eicosanoides y docosanoides), constituyendo cofactores enzimáticos (vitamina K), canales portadores de electrones, anclajes hidrofóbicos para proteínas, forman parte de los chaperones que ayudan a las proteínas de membrana a plegarse, ensamblarse..., también como agentes emulsificadores/detergentes en el tracto digestivo (ácidos biliares), antioxidantes... (1-4).

### 1.3 - Clasificación de los lípidos

Según sus propiedades químicas hay dos grandes tipos saponificables e insaponificables (2-4). Para poner entender estos términos se define la saponificación.

La saponificación es un proceso químico catalizado mediante el calentamiento de grasas mezcladas con hidróxido de sodio NaOH (sosa cáustica) o hidróxido de potasio KOH se fabrican jabones. Lo que sucede es que las moléculas de triacilglicéridos se hidrolizan y se separan en glicerol y sales de Na o K de ácidos grasos. El proceso inverso se llama esterificación y no es más que un tipo de unión entre ácidos grasos y los grupos -OH (alcoholes) del glicerol (3).

**Saponificables:** Compuestos por ésteres de ácidos grasos. A su vez se dividen en simples y complejos (2-4).

Simple: Compuestos exclusivamente por C, H, O.

- Ácidos grasos (AG). Apartado 1.4.
- Acilglicéridos: Se forman por la esterificación de 1, 2 o 3 moléculas de ácido graso con el glicerol. Por tanto, salen 3 tipos:
  - Monoacilglicéridos (MAG).



- Diacilglicéridos (DAG).
- Triacilglicéridos (TAG).
- Céridos: También llamados ceras. Se forman por la esterificación de ácidos grasos de cadena larga y alcoholes -OH de cadena larga.

Complejos: Además de estar formados por C, H, O, poseen N, P, S o un glúcido. Constituyen la doble capa lipídica de las membranas plasmáticas. Esto es debido a su comportamiento anfipático. Se subdividen en fosfoglicéridos y esfingolípidos.

- Fosfoglicéridos: También llamados glicerofosfolípidos. Se sintetizan mediante un diacilglicérido (compuesto por un ácido graso saturado y otro insaturado) el cual se une mediante un enlace tipo éster con el ácido ortofosfórico y forman el ácido fosfatídico. A su vez el ácido fosfatídico se une a un alcohol o aminoalcohol.
- Esfingolípidos: Se diferencian de los fosfoglicéridos en que contienen esfingosina en lugar de glicerol. La esfingosina es un aminoalcohol insaturado. El grupo amino de la esfingosina se suele unir con un ácido graso saturado, generalmente el ácido lignocérico, dando lugar a la ceramida.

Según el tipo de molécula que se le une a la ceramida, se dan 3 grupos de esfingolípidos:

- Esfingomielinas: Están formadas por ceramida, ácido ortofosfórico y colina (aminoalcohol). Muy abundantes en las vainas de mielina que protegen los axones de las neuronas.
- Cerebrósidos: Formados por ceramida y un monosacárido (azúcar). Está presente en las membranas citoplasmáticas de las neuronas y en las vainas de mielina.
- Gangliósidos: Constituidos por ceramida y un oligosacárido complejo (distintos monosacáridos unidos). Se localizan en las caras externas de las membranas celulares y son muy abundantes en las neuronas. Se cree que desempeñan funciones de reconocimiento celular.

**No saponificables**: No contienen ácidos grasos en su composición. Contienen átomos de C, H y O. Se dividen en eicosanoides/docosanoides, lípidos isoprenoides y lípidos no isoprenoides (1-4).

### Eicosanoides/Docosanoides: Capítulo 3.

#### Lípidos isoprenoides: terpenos, vitaminas liposolubles y esteroides

- Terpenos: Pueden ser moléculas con estructura lineal o cíclica. Se sintetizan por medio de la polimerización de isoprenos, con 5 átomos de C cada uno. Pero las vías de síntesis comienzan a partir del acetil coenzima A (precursor de hidratos de carbono, lípidos, proteínas y ácidos nucleicos).

Los terpenos se clasifican según el número de moléculas de isopreno que los forman:

- Monoterpenos: Están formados por 2 unidades de isopreno. Los monoterpenos están presentes en esencias vegetales en los que dan olor y sabor específicos. Algunos ejemplos son: geraniol, mentol, limoneno...
- Sesquiterpenos: Formados por 3 unidades de isopreno. Ejemplo: El farnesol es una molécula que interviene en la síntesis del escualeno, un precursor del colesterol.
- Diterpenos: Formados por 4 unidades de isopreno. Ejemplo: El fitol, un alcohol vegetal que forma parte de la clorofila.
- Triterpenos: Formados por 6 unidades de isopreno. A destacar el escualeno y el lanosterol, que intervienen en la síntesis del colesterol.
- Tetraterpenos: Formados por 8 unidades de isopreno. Por ejemplo: los carotenoides, los carotenos forman parte de este grupo y son precursores del retinol al igual que las xantofilas (pigmentos fotosintéticos). La vitamina A (retinol) es esencial para la visión, la reproducción, el crecimiento y el mantenimiento de los tejidos epiteliales.
- Politerpenos: Más de 8 hasta cientos o miles de unidades de isopreno. El caucho (goma natural) está formado entre 3000 y 6000 unidades de isopreno.
- Terpenoides mixtos: Son terpenos que contienen biomoléculas no terpenoides. Ejemplos: La vitamina E ( $\alpha$ -tocoferol) actúa como un antioxidante, la vitamina K participa en la inducción de la coagulación sanguínea y la ubiquinona que es una coenzima componente de la cadena de transporte de electrones y participa en la respiración celular aeróbica...

- Esteroides: Son derivados de los triterpenos con 4 anillos fusionados.

El colesterol es el precursor de las hormonas esteroideas, descritas a posteriori; la vitamina D, crucial en el metabolismo del calcio y el fósforo; y las sales biliares, encargadas de emulsionar lípidos para su correcta absorción y aprovechamiento en el intestino delgado.

Tiene una estructura compuesta por 27 átomos de carbono y provienen de un solo precursor, el acetato. Las unidades de isopreno son intermediarios esenciales.

Se forma a partir de la ciclación del triterpeno escualeno. Entre sus funciones hay que destacar la estructural, pues da estabilidad y rigidez a las membranas celulares; la biosintética, ya descrita, y recordar que cuando se encuentra en exceso en sangre es perjudicial para la salud, originando enfermedades como la arterioesclerosis.

- Hormonas esteroideas.
  - Hormonas suprarrenales. Originadas en la médula renal del riñón.
    - Aldosterona: Es una hormona mineralocorticoide que regula la reabsorción de  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  y  $\text{HCO}_3^-$  en el riñón.
    - Cortisol: Es una hormona glucocorticoide asociada al estrés, aumentando gluconeogénesis, estimulando la lipólisis y la catálisis de proteínas.
  - Hormonas sexuales.
    - Progesterona: Hormona importante en el ciclo menstrual y el embarazo.
    - Testosterona: Regula los caracteres secundarios masculinos.
    - Estradiol: Regula los caracteres secundarios femeninos.

#### Lípidos no isoprenoides: hidrocarburos y lípidos pirrólicos

- Hidrocarburos: Son compuestos orgánicos formados únicamente por átomos de C e H. Algunos hidrocarburos de cadena lineal o ramificada suelen estar presentes en vegetales y levaduras, formando mezclas complejas. Su papel fisiológico no está claro, aunque probablemente sean sustancias de reserva.

- Lípidos pirrólicos: Se distinguen compuestos mono y dipirrólicos, que apenas se encuentran libres porque son metabolitos intermedios, y compuestos tetrapirrólicos de cadena abierta o cerrada.
  - Compuestos tetrapirrólicos de cadena cerrada: Los constituyen las porfirinas. De entre ellas hay que destacar:
    - La protoporfirina IX, a partir de la cual se origina un compuesto unido a un átomo de hierro (Fe), que se llama hemo. Este es el grupo prostético de proteínas como la hemoglobina, mioglobina, catalasas y peroxidasas.
    - La clorofila es una protoporfirina IX modificada y conjugada con Mg, y es el pigmento fotosintético responsable del color verde de las hojas de las plantas superiores.
  - Compuestos tetrapirrólicos de cadena abierta. Ejemplos:
    - Los pigmentos biliares (bilirrubina y biliverdina) son productos intermediarios que aparecen durante la degradación del anillo porfirínico. La bilirrubina es de color amarillo y es un producto de la degradación de la hemoglobina. Cuando se acumula en la sangre es la responsable del color amarillento asociado a la ictericia.
    - Las ficobilinas (ficocianobilina y ficoeritrobilina), que actúan como pigmentos fotosintéticos.

#### **1.4 - Los ácidos grasos**

Los AG son componentes básicos de cuantiosas moléculas lipídicas o derivan de estos. Los AG no suelen estar aislados, sino que forman estructuras mayores uniéndose a moléculas de glicerol formando, por ejemplo, los triacilglicéridos (1-4). Además, son la base para la síntesis de eicosanoides y docosanoides (5,6).

Según su definición química, los AG son ácidos carboxílicos con cadenas de hidrocarburos que van desde 4 a 36 átomos de carbono, los más comunes están comprendidos entre los 12 a 24 átomos. Siempre con un número par de átomos de carbono contando el grupo carboxilo (-COOH o COO<sup>-</sup>)

en uno de los extremos de la cadena. Este grupo les otorga propiedades ácidas. Tridimensionalmente son moléculas lineales pero sus carbonos hacen “zigzag” (1-6).

Al último carbono no carboxilo de la cadena se le denomina, extremo omega  $\omega$ . Una manera simplificada de nombrar los AG consiste en especificar el número de carbonos, dobles enlaces y sus posiciones respecto al grupo carboxilo (-COOH) precedidos por la letra griega delta ( $\Delta$ ). Por ejemplo: Ácido araquidónico 20:4( $\Delta^{5,8,11,14}$ ) (1-3).

## 1.5 - Clasificación de los ácidos grasos

### 1.5.1 - Atendiendo a la presencia de dobles enlaces en la cadena hidrocarbonada (1-6)

El AG es saturado si no hay dobles enlaces, observándose solo un enlace sencillo o insaturado AGI si los hay.

Ácido graso saturado (AGS). Ejemplo: Ácido palmítico 16:0.

Ácido graso insaturado (AGI). Ejemplo: Ácido oleico 18:1( $\Delta^9$ ).

### 1.5.2 - De acuerdo con el número de dobles enlaces (1-6)

Los ácidos grasos monoinsaturados AGMI tienen un solo doble enlace y los poliinsaturados AGP tienen más de uno.

Ácido graso monoinsaturado (AGMI). Ejemplo: Ácido oleico 18:1( $\Delta^9$ ).

Ácido graso poliinsaturado (AGPI). Ejemplo: Ácido araquidónico (AA) 20:4( $\Delta^{5,8,11,14}$ ).

### 1.5.3 - De acuerdo con la configuración geométrica (1-6)

Debido a que los dobles enlaces son estructuras rígidas, las moléculas que los contienen pueden presentarse en 2 formas isoméricas: cis y trans.

En los isómeros cis, ambas partes de la cadena, separadas por el doble enlace, se encuentran en el mismo lado del doble enlace.

En cambio, en los isómeros trans, cada parte de la cadena está en lados opuestos al doble enlace.

En la mayoría de los ácidos grasos naturales, los dobles enlaces se encuentran en configuración cis. Este tipo de configuración produce un “acodamiento”, “torsión” inflexible de la cadena. Esto produce que la molécula se curve en cada doble enlace, de ahí que normalmente las moléculas más insaturadas sean más curvas y, por tanto, ocupen mayor espacio. Esta característica estructural provoca que los AGI/AGPI no se coloquen tan juntos como los AGS. En añadido, las fuerzas de van der Waals (fuerzas de atracción molecular de tipo débil) operan con menor intensidad que en el caso de los AGS. Sumando estos hechos se requiere menos energía para romper las fuerzas intermoleculares y así se explica el por qué los AGI y/AGPI tienen puntos de fusión más bajos que los AGS. Todo ello aclara el por qué, a temperatura ambiente, los AGI/AGP son sustancias más líquidas que los AG.

Ácido graso cis. Ejemplo: Ácido oleico cis 18:1( $\Delta^9$ ).

Ácido graso trans. Ejemplo: Ácido oleico trans 18:1( $\Delta^9$ ) (Anexo 9). Debido a esta configuración, a pesar de ser un AGI se comporta como un AGS. El cambio de estructura le otorga propiedades diferentes a las de la configuración cis.

#### 1.5.4 - De acuerdo con la posición del último doble enlace desde el extremo omega $\omega$ (1-6)

Omega 3: El último doble enlace se sitúa a 3 carbonos del final de la cadena. Ejemplo: Ácido docosahexaenoico (DHA) 22:4 ( $\Delta^{4,7,10,13,16,19}$ ).

Omega 6: El último doble enlace se sitúa a 6 carbonos del final de la cadena. Ejemplo: Ácido araquidónico (AA) 20:4( $\Delta^{5,8,11,14}$ ).

Omega 9: El último doble enlace se sitúa a 9 carbonos del final de la cadena. Ejemplo: Ácido oleico 18:1( $\Delta^9$ ).

#### 1.5.5 - De acuerdo con la capacidad del organismo para sintetizarlos (1-6)

No esenciales: El organismo puede sintetizarlos a partir de precursores. Por ejemplo, los AG omega 9.

Esenciales (AGE): El organismo no puede sintetizarlos por mecanismos metabólicos propios ya que carecemos de las enzimas necesarias. Los seres humanos poseen desaturasas para los carbonos 9, 6, 5 y 4, pero carecen de la capacidad de introducir enlaces dobles entre el carbono 10 y el extremo  $\omega$  de la cadena. Los procesos de

desaturación para la síntesis del ácido linoleico (LA) 18:2( $\Delta^{9,12}$ ), el alfa-linolénico (ALA) 18:3( $\Delta^{9,12,15}$ ) y el gamma-linolénico (GLA) 18:3( $\Delta^{6,9,12}$ ) no son posibles.

Tras ser incorporados mediante la dieta, el organismo puede producir los ácidos eicosapentaenoico (EPA) y docosahexaenoico (DHA) a partir del ALA mediante desaturasas y elongasas, todos ellos omega 3. Asimismo, el LA se puede transformar GLA, ambos omega 6.

Los AGE están clasificados a su vez en 2 familias: omega 6 y omega 3.

1.5.6 - En función del número de átomos de carbono: Los criterios de clasificación de los intervalos son variables dependiendo del autor. Es común encontrar la siguiente clasificación (2,3):

AG de cadena corta (2-4)

AG de cadena media (6-12)

AG de cadena larga (14-22)

AG de cadena muy larga (24-26)

## Capítulo 2 - Conexión inflamación (enfermedad) y grasas

### 2.1 - Organización del sistema inmune

“El sistema inmune es el conjunto de células, tejidos y moléculas que mantienen la homeostasis frente a agresiones externas, ya sean de naturaleza biológica (agentes patógenos) o físico-químicas (contaminantes o radiaciones), e internas (por ejemplo: células cancerosas, autoinmunidad...)”. Hay dos tipos de inmunidad la innata y la adaptativa (7,8).

**Inmunidad innata:** Se define como la resistencia natural e inespecífica de la especie. Está presente desde el nacimiento de un individuo sano. Se caracteriza por una respuesta inmunitaria inmediata al contacto con un agente extraño, no tiene memoria y está codificada por genes heredados que son idénticos en todas las células.

La primera línea de defensa la forman las barreras mecánicas y químicas (piel, mucosas y secreciones). Si es superada entran en juego las células fagocitarias (neutrófilos, monocitos y macrófagos) que ingieren y destruyen los agentes invasores.

Los dos tipos principales de reacciones del sistema inmunitario innato son la inflamación (Apartado 2.2) y la defensa contra virus intracelulares. Esta última está mediada sobre todo por los linfocitos citolíticos naturales (NK: Natural Killer), que matan células infectadas por virus y por citocinas llamadas interferones (IFN) de tipo I, que bloquean la replicación vírica dentro de las células.

Por último, el sistema del complemento es un grupo de proteínas proteolíticas circulantes y de membrana que atacan las superficies de células extrañas.

**Inmunidad adaptativa.** Se define como la respuesta específica contra patógenos y otros antígenos. Se caracteriza por la existencia de un periodo latente entre exposición al agente extraño y la respuesta inmunitaria máxima, además tiene memoria. Cualquier molécula capaz de ser reconocida de forma específica por el sistema inmunitario se considera un antígeno (Ag). Los dos tipos de inmunidad adaptativa son:

- La inmunidad humoral: Esta mediada por proteínas llamadas anticuerpos producidas por células inmunes llamadas linfocitos B. Los anticuerpos se encargan de señalar y neutralizar microbios y toxinas, pero no pueden acceder a patógenos que viven y se dividen dentro de células infectadas.
- La inmunidad celular: Concretamente son los linfocitos T. Algunos defienden al organismo activando fagocitos para que destruyan microbios que han ingerido previamente en sus vesículas intracelulares (linfocitos T colaboradores). Otros matan cualquier tipo de célula huésped que albergue patógenos en el citoplasma (linfocitos T citotóxicos).

## **2.2 - La inflamación**

“Es un proceso fisiológico que consiste en la acumulación y activación de células inmunes (leucocitos) y diversos mediadores inflamatorios en los lugares de lesión tisular o infección. El proceso inflamatorio se caracteriza por la extravasación de líquido al sitio donde se ubica el daño, que produce edema (tumor), aumento del flujo sanguíneo (rubor), aumento en la temperatura



local (calor) y activación de terminales aferentes (dolor), así como, ocasionalmente, la pérdida de la función local” (7-9).

### **2.2.1 - Agentes proinflamatorios**

Microorganismos: Aquellos que el organismo reconoce como hostiles y desencadenan respuestas inmunes (7-9).

Agentes físicos: Heridas, traumatismos, radiación, tóxicos, contaminantes, corrosivos, bases fuertes...etc. (7-8).

Inmunocomplejos: Son complejos compuestos por antígenos y anticuerpos y aquellos responsables de las reacciones de hipersensibilidad de tipo III. Lo que sucede es que estos complejos se acumulan en los vasos sanguíneos, producen reacciones inflamatorias y daño tisular. Por otro lado, en situaciones de homeostasis, el organismo es capaz de diferenciar entre antígenos propios y ajenos, esto se conoce como tolerancia inmunológica. Cuando esta falla se producen reacciones de autoinmunidad que dan lugar al desarrollo de una respuesta inmune frente a células y tejidos propios. Sin embargo, “actualmente se conoce que bajos niveles de autorreactividad son fisiológicos y esenciales para el correcto funcionamiento del sistema inmune. Los autoantígenos contribuyen a la supervivencia de linfocitos, fundamentales en los procesos inmunes e inflamatorios”. Cuando estos mecanismos se desencadenan se induce la inflamación, pero también su resolución. El problema no es la autoinmunidad fisiológica/basal sino cuando esta misma se vuelve patológica, llegando a inducir a los linfocitos a producir daño tisular. Se ha demostrado mediante estudios que los mecanismos iniciales responsables de la autorreactividad en las enfermedades autoinmunes pueden llegar a ser sustituidos por diferentes células efectoras y mediadores inflamatorios propios a medida que la enfermedad progresa (7-8).

Estilo de vida: Diversos estudios indican que los procesos inflamatorios, especialmente los crónicos, están asociados con la aparición de enfermedades crónico-degenerativas (9). A modo de nexo, es bien conocido que síndromes crónicos como la obesidad están ligados al estilo de vida, en muchos casos a la nutrición y la actividad física (10). Asimismo, la naturaleza de las respuestas autoinmunes es mayoritariamente favorecida por factores ambientales (8).

### **2.2.2 - Manifestaciones de la inflamación**

Por su duración, la inflamación puede clasificarse en aguda y crónica (7-9).

Aguda: “Es crucial para la reparación del tejido, involucra el aumento en el calibre vascular, el incremento de la permeabilidad para proteínas plasmáticas, así como la activación y migración de leucocitos al sitio lesionado”.

Crónica: “Cuando el estímulo dañino persiste o no hay resolución satisfactoria de la inflamación, se convierte en inflamación crónica. Aunque la inflamación es importante para inducir la reparación del tejido y erradicación de patógenos, la no resolución de la inflamación lleva a un proceso crónico y perjudicial para el huésped”. Puede generar enfermedades autoinmunes e inflamatorias.

### **2.2.3 - Control de la inflamación**

Es controlada y culminada mediante mecanismos de retroalimentación negativa que permiten restablecer la homeostasis del organismo. La resolución de la inflamación consiste en la participación de varios fenómenos fisiológicos que involucran la disminución de la proliferación y maduración de células inmunes, la inducción de la apoptosis (muerte celular programada) y fagocitosis (digestión celular) de leucocitos activos, así como la inhibición de la secreción de mediadores proteicos y lipídicos proinflamatorios para su depuración. Estos procesos son regulados cuidadosamente por moléculas señal e interacciones celulares con la finalidad de detener el daño en el tejido, erradicar el agente patógeno y permitir la regeneración tisular (7-9).

### **2.2.4 - Mecanismos internos de control de la inflamación**

A) Leucocitos granulocitos y agranulocitos (7,8):

Granulocitos:

Neutrófilos: También denominados leucocitos polimorfonucleares (PMN). Son células fagocíticas que poseen gránulos citoplasmáticos llenos de enzimas catabólicas. Los neutrófilos son el grupo más abundante de leucocitos circundantes y el principal tipo de células que media las respuestas inflamatorias agudas.

Eosinófilos: Abunda en los infiltrados inflamatorios de la fase tardía de las reacciones de hipersensibilidad inmediata y que contribuyen en muchos de los procesos patológicos en

las enfermedades alérgicas. Además, son importantes en la defensa contra los parásitos extracelulares.

Basófilos: Tienen gránulos que contienen muchos mediadores inflamatorios. Son reclutados en los tejidos donde se encuentra el antígeno con el objetivo de participar en reacciones de hipersensibilidad inmediata. También expresan un receptor de afinidad alta para las inmunoglobulinas E (anticuerpos) que participan en reacciones alérgicas.

#### Agranulocitos:

Monocitos: Son reclutados de forma activa en los lugares de inflamación, donde se diferencian en macrófagos (células fagocitarias).

#### Linfocitos:

B: Único tipo celular capaz de producir moléculas de inmunoglobulina/anticuerpo y, por tanto, mediadores de las respuestas inmunitarias humorales.

T: Células clave en las respuestas inmunitarias de tipo adaptativo.

#### B) Mediadores solubles de la respuesta inflamatoria (7-9):

Citocinas: Proteínas que producen y secretan muchos tipos de células y que median las reacciones inflamatorias e inmunitarias. Son las principales mediadoras de la comunicación entre las células inmunitarias, algunas citocinas son llamadas interleucinas (IL). En este apartado se incluyen factores de transcripción de muchos genes diferentes que son importantes para el sistema inmunitario, ya que inducen proliferación, diferenciación y/o apoptosis, por ejemplo, el factor de necrosis tumoral (TNF); proteínas de transducción de la señal celular para el reclutamiento de otras moléculas mediadoras de la inflamación (cascada de transmisión de señales), modulación de la secreción de inmunoglobulinas y la liberación de enzimas citolíticas son varias de sus funciones.

Inmunoglobulinas: También llamadas anticuerpos. Son moléculas glucoproteicas producidas por los linfocitos B que se unen a antígeno, a menudo específicos. Realizan

varias funciones efectoras, como la neutralización de los antígenos, la activación del complemento y la promoción de la destrucción de microbios dependiente de los leucocitos.

Otras proteínas plasmáticas: Como las proteínas de fase aguda de la inflamación como el fibrinógeno, esencial para la coagulación; la proteína C reactiva y el amiloide A sérico.

Aminas vasoactivas: Compuestos no lipídicos de masa molecular baja, como la histamina, son almacenados en los gránulos citoplasmáticos de los mastocitos y liberados a partir de ellos. Median muchos de los efectos biológicos de las reacciones de hipersensibilidad inmediata (alergias).

Eicosanoides/docosanoides: Derivados de los AGE. Capítulo 3.

## Capítulo 3 - Eicosanoides/docosanoides

### 3.1 - Concepto eicosanoide/docosanoide

Los eicosanoides y docosanoides son mediadores lipídicos de la inflamación y otros procesos inmunes. Se comportan como hormonas paracrinas, es decir, sustancias que solo actúan cerca de células próximas a su punto de síntesis, en vez de ser transportadas en sangre para actuar en otros tejidos. Estos derivados de los AGE tienen efectos muy notables en el organismo. Difieren de las hormonas endocrinas en que se producen en cantidades muy pequeñas en casi todos los tejidos y no en glándulas especializadas. No se almacenan y poseen una semivida extremadamente corta, siendo metabolizados rápidamente a productos inactivos (1-7,9,11,12).

### 3.2 - Síntesis y acciones

A) Todos los eicosanoides derivan de los omega 6 y omega 3, pero no directamente del AL ni del ALA, pues ambos solo tienen 18 átomos de carbono; han de transformarse en AG de 20 átomos de carbono, transformación que se produce principalmente en el hígado. Los AGE, una vez elongados a dihomo-gamma linolénico (DGLA), AA y EPA (20 átomos de carbono) se incorporan a las membranas celulares, pasando a formar parte de los fosfolípidos de dichas membranas. Ante cualquier estímulo físico, químico, hormonal o inmune; se favorece la acción de la enzima

fosfolipasa A<sub>2</sub>, que ocasiona la liberación del AGE correspondiente, sobre el que actuarán las enzimas ciclooxigenasas (COX-1 y COX-2) y lipoxigenasas (LOX) dando lugar a la formación de eicosanoides (5,6,9,11,12).

Del DGLA (omega 6) (5,6,11,12):

- Surgen las prostaglandinas (PG) de la serie 1 (PGE<sub>1</sub>, PGF<sub>1</sub>), son antiinflamatorias.
- El tromboxano (TX) TXA<sub>1</sub>, es antiinflamatorio.

Del AA (omega 6) (5,6,11,12):

- Se producen las PG de la serie 2 (PGD<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub>), son proinflamatorias, generalmente producen vasodilatación, broncoconstricción, promueven la coagulación, la broncoconstricción, estimulan los terminales nerviosos del dolor y la fiebre...etc.
- La prostaciclina (PC) (PGI<sub>2</sub>) es proinflamatoria e inhibe la agregación plaquetaria y es vasodilatadora.
- El tromboxano (TX) (TXA<sub>2</sub>) es proinflamatorio y proagregante.
- Los leucotrienos (LT) (LTA<sub>4</sub>, LTB<sub>4</sub>, LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> y LTE<sub>4</sub>), son proinflamatorios y muy potentes broncoconstrictores.
- Las lipoxinas (LX): Favorecen la resolución de la inflamación originada previamente por células inmunes. Son una clase de eicosanoides oxidados que se unen a receptores celulares y bloquean la infiltración de neutrófilos. Las interacciones célula-célula favorecen una transición en los productos araquidónicos (AA), desde LT proinflamatorios a LX antiinflamatorias (LXA<sub>4</sub> y LXB<sub>4</sub>) por medio de la LOX. Es importante destacar que son productos resolutivos pero secundarios a aquellos de efecto proinflamatorio. Es decir, deben formarse primero las moléculas inductoras de la inflamación para que las LX se sintetizen. Además, participan en la inhibición de los procesos de migración, fagocitosis y secreción de citocinas desde los leucocitos, lo que culmina en la atenuación del proceso inflamatorio. Su efecto incluye también la inducción de la apoptosis de los neutrófilos por macrófagos (9,11,12-14).

- Del EPA (omega 3) (5,6,11-13):

- Las PG de la serie 3, PGD<sub>3</sub> PGE<sub>3</sub>, PGF<sub>3</sub>, es antiinflamatoria.
- La PC, PGI<sub>3</sub>, es antiinflamatoria.
- El TXA<sub>3</sub>, es antiinflamatoria.

- Los LTBA<sub>5</sub>, LTB<sub>5</sub>, LTC<sub>5</sub>, LTD<sub>5</sub> y LTE<sub>5</sub> son antiinflamatorias.
- Las resolvinas de la serie E (RvE<sub>1</sub>, RvE<sub>2</sub>, RvE<sub>3</sub>) surgen del EPA por medio de la COX, LOX y la vía del citocromo P450 o la del ácido acetilsalicílico (aspirina). Con actividades antiinflamatorias y prorresolutivas. Por ejemplo: han sido resolutivas en el tratamiento de la dermatitis, inflamación pulmonar, neumonía, ojo seco, isquemia cardiaca, dolor neuropático, entre otros (14-20).

B) Los docosanoides son moléculas similares a los eicosanoides, pero se forman a partir de los AGE con cadenas de 22 átomos de carbono, en especial del DHA y DPA (omega 3), por medio de las enzimas COX, LOX, el citocromo P450 y pueden ser inducidos también por la aspirina y las estatinas. Estos compuestos son mediadores prorresolutivos, inmunorreguladores, inductores de la reparación de los tejidos y antiinflamatorios. Asimismo, tienen efectos adversos colaterales mínimos o inexistentes en comparación con los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o los corticosteroides y pueden ser sintetizados por una gran parte de las células del organismo (9,18,21-26).

Del DHA se sintetizan:

- Las **resolvinas de la serie D** (RvD<sub>1</sub>, RvD<sub>2</sub>, RvD<sub>3</sub>, RvD<sub>4</sub>, RvD<sub>5</sub>, RvD<sub>6</sub>). Con actividades antiinflamatorias y prorresolutivas. Pueden participar en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica ELA; favorecen heridas por quemaduras y pie diabético; también son beneficiosas en la pancreatitis crónica, obesidad, respuesta alérgica exacerbada, infecciones bacterianas, peritonitis, artritis, entre otras (18,24,27,28).

En conjunto, la **familia de las resolvinas** (series E y D) ha sido asociada clínicamente con la resolución de la nefropatía y hepatopatía agudas, las lesiones micro y macro vasculares, la inhibición de la actividad de células del tejido nervioso presentes en los trastornos neurodegenerativos (14,29,30). Asimismo, pueden inhibir células inmunitarias proinflamatorias debido a que actúan sobre sus factores de transcripción del ADN (25,26). En añadido, las resolvinas parecen acotar la progresión de algunos tipos de cáncer, por ejemplo, disminuyendo la inflamación en el cáncer colorrectal y la malignidad del cáncer de mama (14). Han sido efectivas en el tratamiento de la colitis y peritonitis (14). También

son capaces de inhibir la producción de LTB<sub>4</sub> en los neutrófilos (18,25), disminuir el dolor, promover la reparación de los tejidos dañados... (18).

- Las **protectinas o neuroprotectinas** (NPD<sub>1</sub>, PDX). Parte importante de su síntesis se produce en el sistema nervioso. Poseen importantes propiedades antiinflamatorias, protegen y promueven la reparación del tejido nervioso y bloquean el dolor (18-23,31).
- Las **maresinas** (MaR<sub>1</sub>, MaR<sub>2</sub>) con potentes propiedades antiinflamatorias, promueven la regeneración de los tejidos y el bloqueo del dolor (18-23,31).

Del DPA se sintetizan:

- **Las resolvinas de la serie T** con potentes efectos antiinflamatorios (18-23).
- Las **protectinas** (PD<sub>1</sub>, PD<sub>2</sub>) con importante actividad antiinflamatoria (18-23,31).
- Las **maresinas DPA** (MaR<sub>1</sub>, MaR<sub>2</sub>) con actividad antiinflamatoria (18-23,31).

Más específicamente, recientemente se ha determinado que los derivados antiinflamatorios del DHA tienen un efecto sistémico mayor que los del EPA. Aunque también se está hipotetizando acerca de si hay diferencias entre sexos (32).

#### Clasificación alternativa de los nuevos derivados lipídicos

Recientemente, las lipoxinas, resolvinas, protectinas y maresinas han sido clasificadas dentro de un grupo mayor denominado *specialized proresolving mediators* (SPM), o sea, mediadores prorresolutivos especializados (18-20,33-35).

### **3.3 - Interrupción de producción de eicosanoides/docosanoides**

Antiinflamatorios no esteroideos (AINE): El ibuprofeno, el ácido acetilsalicílico, el paracetamol... inhiben las COX<sub>1</sub> y COX<sub>2</sub>. Como se ha descrito, participan en la vía sintética de los eicosanoides y docosanoides. Por otra parte, tienen efectos adversos como aumento del riesgo de problemas cardiovasculares en tratamientos prolongados, sangrado gástrico o toxicidad hepática entre otros (1-3,12).

Administración de corticoides: Los antiinflamatorios esteroideos como la betametasona, prednisolona, dexametasona disminuyen la actividad de la fosfolipasa A<sub>2</sub>, fundamental para la liberación de ácidos grasos libres para la síntesis de eicosanoides y docosanoides. Además, son inmunodepresores aumentando el riesgo de infección si son usados durante mucho tiempo (1-3,12,14).

Estrés: Produce la liberación de cortisol, con propiedades inmunosupresoras e inhibidor de la fosfolipasa A (1,12).

### **3.4 - Competencia entre los omega 6 y omega 3**

Ambas familias de AGE utilizan las mismas enzimas, esto es, elongasas y desaturasas (Delta-6, Delta-5 y Delta-4). Esto conlleva que se produzca un efecto de competencia (5,6,11,12,36).

La familia omega 3 es menos activa que la de los omega 6. El exceso de omega 6 provoca la no transformación del ALA en EPA y DHA y el exceso de AA produce un exceso de eicosanoides proinflamatorios ya que la respuesta es dosis dependiente (26,37). Además, esto se ve favorecido por dietas ricas en hidratos de carbono que provocan elevada carga glucémica, dado que la insulina es un activador de la Delta-5 Desaturada (D-5-D) y un aporte insuficiente de EPA, dado que este AG inhibe también la actividad de la D-5-D, pero es un inhibidor débil (36).

Desde hace mucho se sabe que la membrana celular se constituye y es sensible al tipo de ácidos grasos que se incorporan mediante la dieta. Así, dietas pobres en AGE llevan al desarrollo de membranas celulares rígidas y poco dinámicas desde el punto de vista funcional y resolutivo. Una pobre integridad de la membrana está asociada a una escasa actividad biológica relevante para el correcto funcionamiento de los tejidos, se puede producir deshidratación o incluso, muerte celular. Muchos estudios relacionan la inadecuada proliferación celular con la escasez de AGE (12).

“La dieta occidental actual es, en general, carente o insuficiente en el aporte de alimentos ricos en omega 3. Por otra parte, es más rica, en los omega 6. La proporción ideal en la dieta entre los omega 6 y los omega 3 se sitúa entre 1:1 y 2:1, en opinión de expertos que defienden que es la proporción que mantenían nuestros ancestros en su dieta. De todas formas, no todas las organizaciones coinciden y las recomendaciones en otros casos oscilan entre 4:1 a 10:1. Pero la



realidad es que la mayoría de las dietas occidentales contienen una relación superior a 10:1, pudiendo incluso alcanzarse de 25:1 a 50:1" (5,6,12,38,39).

## Capítulo 4 - Los ácidos grasos esenciales: dieta y salud

### 4.1 - Fuentes alimentarias

#### Familia omega 6 (5,6,40)

- Ácido linoleico (LA): "Se encuentra en le cártamo, girasol, prímula de rosa, cáñamo, haba de soja, calabaza, germen de trigo, nuez, sésamo, borraja y linaza. El cártamo y el girasol son las fuentes más ricas de LA".
- Ácido gamma-linolénico (GLA): "La borraja es la fuente más rica de GLA (24%), seguido por el aceite de semilla de grosellero negro (15%), el aceite de prímula de rosa contiene un 10% y otras semillas también lo contienen en menores proporciones".
- Ácido dihomogamma-linolénico (DGLA): "Presente en la leche materna".
- Ácido araquidónico (AA): "Se encuentra en las carnes y en otros productos de origen animal como los lácteos y huevos".

#### Familia omega 3 (5,6,26,40)

- Ácido alfa-linolénico (ALA): "Se encuentra en la semilla de lino en un 40%, semilla de cáñamo 20%, aceite de canola 10%, haba de soja 5-7%, aceite de nuez 3-11%, semilla de calabaza 0-15% y las hojas de color verde oscuro contienen muy poco aceite, pero la mitad es ALA".
- Ácido estearidónico (SDA): "Se encuentra en las semillas de grosellero negro, mejillón verde o de labio verde".
- Ácidos eicosapentaenoico (EPA), docosapentaenoico (DPA), docosahexaenoico (DHA): "Se encuentra en los aceites de pescado del salmón, trucha, caballa, sardina, arenque y otros pescados azules y las algas. En los animales terrestre encontramos EPA y DHA en el

cerebro, ojos, glándulas adrenales, testículos y en la leche materna que además tiene ALA”.

#### **4.2 - Requerimiento diarios**

“La recomendación básica se basa en reducir la cantidad de omega 6 ingerido y aumentar la de omega 3, mientras que se aconseja una mayor proporción de omega 3 en pacientes con estados inflamatorios 1:3, o incluso una suplementación exclusiva durante un periodo determinado” (5).

##### Porcentajes medios en la población.

Son recomendaciones de consumo establecidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización de las Naciones Unidas para la alimentación y la agricultura (FAO) (2,12,38-40).

- La ingesta de grasa debe equivaler entre el 30-35% de la energía total diaria consumida.
- Los AGS no deben superaren ningún caso el 10%. Preferiblemente 7-8%.
- Se recomienda que los AGMI equivalgan a aproximadamente el 50 % de la ingesta total de grasas (FAO, OMS...), el rango varía entre el 15-20% de la energía total ingerida.
- Los AGPI deben limitarse a un máximo del 5% de la energía total.
  - Es importante preservar el equilibrio omega 6 – omega 3 mencionado.
  - Las recomendaciones de consumo del EPA/DHA varían entre 300mg a 5 gramos dependiendo de la asociación/organización/farmacéutica y la patología de la persona.

##### Degradación térmica y oxidativa de los AG

Los AG en general sufren estos tipos de degradación, cambian su estructura química y, a su vez, sus propiedades nutricionales y reguladoras.

Es conocido que los AGPI se degradan fácilmente cuando se los exponen a altas temperaturas y/o estrés oxidativo (41).

Por ejemplo, el tipo y forma de preparación del pescado determina los efectos cardioprotectores de los omega 3. Estos efectos se observan cuando el pescado es consumido asado o al horno,

mientras que cuando se consume frito no se observa dicho efecto. En realidad, el DHA comienza a sufrir degradación térmica a partir de los 50<sup>º</sup>C (42).

#### **4.3 - Ácidos grasos esenciales en diferentes patologías**

##### **AGE y salud cardiovascular**

“Aunque anteriormente las recomendaciones alimentarias destacaban la disminución de la cantidad total de grasa y colesterol en la dieta, los datos muestran en la actualidad que el tipo de grasa es un factor de riesgo más importante que la cantidad total de grasa consumida” (2).

##### Ácidos grasos poliinsaturados

Ácidos grasos omega 6: Reducen el colesterol plasmático cuando sustituye a los AGS. El colesterol LDL plasmático se reduce, pero el colesterol HDL, que protege de las cardiopatías coronarias, también (2).

Ácidos grasos omega 3: Tienen poco efecto sobre los niveles de colesterol LDL y HDL, en comparación a los AGMI, pero son cardioprotectores suprimen las arritmias cardíacas, reducen los TAG séricos, la tendencia a la trombosis, la presión arterial, y de manera sustancial el riesgo de mortalidad cardiovascular: isquemia e infarto agudo de miocardio (2,5,43). Se debe recordar que trastornos como la arterioesclerosis surgen por dislipemias e inflamación crónica (26,43).

Los primeros datos que evidenciaron sus efectos cardioprotectores surgieron a partir de los estudios realizados en los esquimales (inuit), quienes a pesar de tener una elevada ingesta de grasas (superior al 30% de los requerimientos energéticos) presentaban una muy baja incidencia de enfermedades cardiovasculares, identificándose como la fuente de estas grasas los animales de origen marino. Estos resultados fueron confirmados en estudios realizados posteriormente en poblaciones con una alimentación similar, las cuales evidenciaron, además de una baja incidencia de enfermedades cardiovasculares, una menor manifestación de enfermedades inflamatorias (12, 43-45).

##### **AGE y enfermedad cerebrovascular**

El equilibrio entre AGE proporciona fluidez sanguínea, una menor formación de trombos, controla los niveles de TAG en sangre y disminuye la inflamación asociada a la arterioesclerosis.

Se ha observado una relación inversamente proporcional entre la ingesta de AG omega 3 y el riesgo de enfermedad cerebrovascular (12,43,46).

### **Omega 3 y daño inducido por isquemia-reperfusión**

El daño por isquemia-reperfusión (IR) es una situación clínica que se presenta en diferentes órganos y tejidos, observándose lesiones en infarto agudo de miocardio, lesión renal aguda, ictus e isquemia por shock sistémico. La administración omega 3 como el EPA y el DHA, ha sido descrita como una de las estrategias frente al daño por IR cardíaca, cerebral y hepática (26,47).

### **AGE y salud mental**

Un alto consumo de niveles de AA produce mediadores lipídicos proinflamatorios con propiedades neurotraumáticas y neurodegenerativas (5,6,33,45,48,55).

El DHA y el EPA derivados directamente de los aceites del pescado y las algas, y procedentes del ALA, son componentes vitales del cerebro. Especialmente el DHA, promueve su desarrollo en las primeras etapas de la vida, pero, más tarde, ambos también garantizan la neurotransmisión, neurogénesis y protección frente al estrés oxidativo mediante la producción de resolvinas y neuroprotectinas. Niveles bajos de DHA y EPA han sido relacionados con una predisposición hacia la senilidad precoz, pobre función cognitiva y otros trastornos mentales. Además, los omega 3 han revelado un efecto neuroprotector, especialmente en lesiones inducidas por isquemia, por excitabilidad tóxica producida por algunos neurotransmisores, incluso en la enfermedad de Alzheimer y neuropatía diabética. En añadido, actualmente se postula que los omega 3, en concreto el DHA, pueden ser utilizados como parte del tratamiento de patologías psiquiátricas como la depresión (5,6,33,45,48-55).

### **Omega 3 y artritis reumatoidea (AR)**

La artritis reumatoidea corresponde a un complejo desorden autoinmune que se caracteriza por una marcada inflamación y destrucción progresiva de los tejidos que forman las articulaciones. La patogenia de esta enfermedad es polifacética e involucra a los linfocitos T, B y una compleja

interacción de muchas citocinas proinflamatorias como los TNF y las interleucinas. El tratamiento de la AR actualmente se centra el uso de fármacos antiinflamatorios e inmunosupresores, los cuales tienen efectos secundarios adversos a largo plazo. En este sentido, los estudios sobre el potencial efecto antiinflamatorio de los omega 3 han sido permanentes desde la década de 1980, cuando surgieron las primeras evidencias sobre su potencial antiinflamatorio e inmunomodulador (12,45,56).

### **Omega 3 y enfermedad intestinal inflamatoria**

La etiología de las enfermedades intestinales inflamatorias, como la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, es compleja, se cree que hay 2 factores de la transcripción jugando un papel en la inflamación del tracto gastrointestinal y son el factor kappa B (NFkB) y receptor activador de peroxisomas (PPAR)- $\gamma$ . El NFkB es el principal factor involucrado en la estimulación de citocinas inflamatorias y genes de la COX<sub>2</sub>. En este sentido; estudios epidemiológicos han sugerido que dietas ricas AG omega 6 pueden contribuir al desarrollo de estas patologías. Además, que en los pacientes con patología intestinal inflamatoria se ha observado que presentan bajos niveles de AG omega 3. Los efectos de los omega 3 en la reducción de los niveles de citocinas proinflamatorias demuestran que son importantes agentes para considerar en el tratamiento de esta patología (12,26,45,57,58).

### **Omega 3 y asma**

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías aéreas, originada por una respuesta de hipersensibilidad exacerbada y asociada a síntomas como sibilancias y tos. Además, típicamente produce una obstrucción del flujo de aire que puede ser revertida espontáneamente con un tratamiento específico. La respuesta inflamatoria es compleja e involucra numerosos tipos de células inflamatorias como los mastocitos, macrófagos alveolares, neutrófilos eosinófilos, linfocitos, plaquetas y otros mediadores inflamatorios. En los cuadros asmáticos los LT y las PG están involucrados en la cascada inflamatoria que ocurre en las vías respiratorias e incluye varias células inmunitarias. El LT4 ocasiona broncoespasmos, edemas en las vías respiratorias, secreción de moco y migración de las células inflamatorias (26,43,59-64).

Hay evidencia acumulada respecto a la modificación de la dieta y una respuesta favorable en la atenuación de la severidad del asma y la disminución de la dosis farmacológica requerida para disminuir sus efectos adversos. Asimismo, varios estudios han relacionado el efecto de la suplementación con omega 3 con diferentes niveles de beneficios. De todos modos, falta evidencia más convincente para esclarecer los beneficios de los omega 3 sobre esta patología. Algunas dificultades encontradas por los investigadores fueron la variabilidad entre la edad, sexo, el grado de intensidad del asma, el tipo de ácidos grasos y/o suplementos utilizados y estilo de vida de los participantes. Por ejemplo: la administración de aceites de pescado fue especialmente efectiva en jóvenes (59-64).

### **AGE y obesidad**

Existe una fuerte evidencia de que la inflamación de grado bajo inducida por la obesidad tiene una clara asociación con enfermedades como la diabetes tipo 2 y la arterioesclerosis. En la obesidad establecida el tejido adiposo contribuye al desarrollo y establecimiento de la inflamación crónica mediada por un incremento en la secreción de citocinas proinflamatorias. En añadido, el proceso se ve fuertemente amplificado a través de la infiltración de macrófagos. Por otro lado, la disfunción iniciada primariamente en el tejido adiposo puede afectar a la función metabólica de otros órganos como el hígado, páncreas o los músculos. Varios ensayos en humanos sugieren que los omega 3 son capaces de prevenir o disminuir la inflamación asociada a la obesidad y al síndrome metabólico actuando sobre el tejido adiposo. Los derivados del omega 3 asociados a estos hechos son las lipoxinas, resolvinas, protectinas y maresinas (SPM). Sin embargo, aún queda mucho que explorar para determinar con mayor claridad el papel de los AGE en la prevención de la progresión de los síndromes metabólicos (65-69).

### **AGE y diabetes**

La inflamación crónica es un importante mecanismo inductor de la resistencia a la insulina. En su contra, los efectos antiinflamatorios de los omega 3 ejercer un potente efecto sensibilizante a la insulina. Además, la producción de PG proinflamatorias puede aumentar si está establecida una hiperglucemia. Aunque todavía faltan mayores evidencias para hacer una correlación más precisa

entre AGE y diabetes. De todos modos, los AGE puede que sean importantes a la hora de disminuir el riesgo de complicaciones secundarias asociadas a la diabetes como la dislipemia, hipertensión, retinopatía y nefropatía diabéticas (12,26,43,70-73).

### **AGE y recambio óseo**

Un correcto equilibrio entre los omega 6 y 3 combinados con calcio y el consumo habitual de ALA han resultado ofrecer beneficios positivos relacionados con el equilibrio óseo. Se está investigando para conocer mejor el papel de los AGE sobre las células del tejido óseo (osteoblastos y osteoclastos), pero se necesita mayor evidencia (12,74).

### **AGE y psoriasis**

La psoriasis es una enfermedad autoinmune caracterizada por inflamación cutánea e hiperplasia de la epidermis. Se observa incremento de la proteína C reactiva debido a niveles elevados de interleucinas y otras citocinas proinflamatorias secretadas por células inmunitarias. Se ha demostrado que los omega 3 pueden controlar los síntomas y controlar la extensión del proceso inflamatorio y su severidad. Además, se mejora el eritema y la descamación (12,14,18,20,75).

### **AGE y lupus eritematoso sistémico**

Es una enfermedad autoinmune en la que el propio sistema inmunitario crea anticuerpos contra tejidos propios como la piel, articulaciones, riñones, cerebro, corazón... Los principales síntomas son dolor articular e inflamación. Parece haber una relación inversamente proporcional entre los omega 3 y la actividad de la enfermedad pero aún falta mucha evidencia (12,76).

### **AGE y cáncer**

La inflamación ha demostrado estar estrechamente relacionada con la génesis, promoción y metástasis de tumores. Varios tipos de células inmunes están frecuentemente presentes en los tumores. El microambiente del tumor está estimulado por estas células a través de la producción

de citocinas como el TNF y las IL, los factores de crecimiento, prostaglandinas...etc. La mayoría de los tumores activan cascadas proinflamatorias que los retroalimentan positivamente. Los efectos de los omega 3 desplazan el AA de los fosfolípidos de la membrana celular e inhiben los eicosanoides proinflamatorios, angiogénicos e inductores de metástasis. La peroxidación lipídica y el estrés oxidativo son posibles mecanismos de los derivados de los omega 3 para inducir muerte celular. En añadido, tanto el EPA como el DHA han mostrado atenuar la supervivencia y las vías antiapoptóticas de las células cancerosas, frenando su proliferación y han actuado como inmunomoduladores controlando la actividad células inmunes asociadas al tumor. Desde la Organización Mundial de la Salud (OMS) se recomienda reducir el consumo de carnes rojas, evitar las grasas trans, recambiar los aceites de fritura con regularidad, consumir mayores cantidades de aceites vegetales crudos y aumentar la cantidad de AG omega 3 (6,12,43,45,48,77,78).

Un estudio presentó los efectos anticancerosos de los omega 3 como un método fiable para su prevención (79). Otro demostró que el consumo de aceite de pescado como suplemento nutricional aumenta la eficacia de agentes quimioterapéuticos, como la doxorubicina (45). Por último, un metaanálisis reciente reveló que una ratio omega 3/omega 6 elevado está relacionado con un menor riesgo de cáncer de mama (80).

Se ha evidenciado un menor riesgo de cáncer colorrectal entre hombres que habitualmente consumían AG omega 3 (81,82).

Un estudio reveló que un incremento en la ingesta de omega 3 disminuyó el riesgo de cáncer de próstata (83). Otro publicó el efecto inhibitorio de los omega 3 en los factores de crecimiento en células prostáticas cancerosas (84).

Finalmente, un estudio también demostró la capacidad supresión de los omega 3 en el desarrollo y en la progresión del cáncer endometrial (85).

A partir de estos estudios, entre otros, se están formulando nuevos métodos de prevenir e incluso tratar algunos tipos de cáncer (12).



## Bibliografía

1. Nelson DL, Cox MM. Lehninger: Principles of Biochemistry. 6th ed. WH Freeman; 2012.
2. Ferrier DR, Harvey RA. Lippincott's Illustrated Reviews: Biochemistry. 6th ed. Wolters Kluwer Health; 2014.
3. Mckee T, Mckee JR. Bioquímica. Las bases moleculares de la vida. 4ª ed. Madrid: McGraw Hill; 2009.
4. Sierra Ávila MS. Cómo engrasar correctamente el organismo. Efecto de la grasa sobre la respuesta inmunitaria [tesis doctoral]. Granada: Universidad de Granada; 2006.
5. García Iturrioz M. Ácidos grasos esenciales: los aliados de la salud. Madrid: Solgar Esp; 2006.
6. García Iturrioz M. Cara y cruz de las grasas: Guía completa de aceites y grasas dietéticos. Madrid: Solgar Esp; 2007.
7. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai, S. Inmunología Básica: Funciones y trastornos del sistema inmunitario. 5ª ed. Elsevier; 2017.
8. Sociedad Española de Reumatología. Manual SER de las enfermedades reumáticas. 5ª ed. Madrid: Ed Med Panam; 2008.
9. Cervantes Villagrana RD, Cervantes Villagrana AR, Presno Bernal JM. Mecanismos de señalización involucrados en la resolución de la inflamación. Gac Med Mex. 2014;150(5):440–9.
10. Córdoba García R, Camarelles Guillem F, Muñoz Seco E, Gómez Puente JM, Ramírez Manent JI, José Arango JS, et al. Recomendaciones sobre el estilo de vida. Aten Primaria. 2016;48(6):27-38.
11. Flórez Beledo J, Armijo JA, Mediavilla SA. Farmacología humana. 6ª ed. Elsevier; 2014.
12. Hegde MV, Arvind Zanwar A, Adekar SP. Omega 3 fatty acids. Keys to nutritional health. Springer; 2016.
13. Cabre E, Mañosa M, Miquel A, et al. Omega-3 fatty acids and inflammatory bowel diseases a systematic review. Br J Nutr. 2012;107:240–52.

14. Moro K et al. Resolvins and omega three polyunsaturated fatty acids: Clinical implications in inflammatory diseases and cancer. *WJCC*. 2016;4(7):155-65.
15. Werz O, Gerstmeier J, Libreros S, De La Rosa X, Werner M, Norris PC, et al. Human macrophages differentially produce specific resolvin or leukotriene signals that depend on bacterial pathogenicity. *Nat Commun* [Internet]. 2018;9(1):1-12. Disponible en:  
<http://dx.doi.org/10.1038/s41467-017-02538-5>
16. Valenzuela R. Ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga  $\omega$ -3 y enfermedad cardiovascular. *Rev Chil Nutr*. 2014;41(3):319-27.
17. Balta MG, Loos BG, Nicu EA, Dyke TE. Emerging Concepts in the Resolution of Periodontal Inflammation: A Role for Resolvin E1. *Front Immunol*. 2017;8:1-11.
18. Serhan CN, Chiang N, Dalli J, Levy BD. Lipid Mediators in the Resolution of Inflammation. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2015;7:1-20.
19. Duvall MG, Levy BD. DHA- and EPA-derived resolvins, protectins, and maresins in airway inflammation. *Eur J Pharmacol*. 2016;785:144-55.
20. Skarke C, Alamuddin N, Lawson JA, Li X, Ferguson JF, Reilly MP, et al. Bioactive products formed in humans from fish oils. *J Lipid Res*. 2015;56:1808-18.
21. Jeref S. Ácidos grasos omega 3 en injuria cerebral traumática. *Diaeta*. 2016;34(154):23-8.
22. Asatryan A, Bazan NG. Molecular mechanisms of signaling via the docosanoid neuroprotectin D1 for cellular homeostasis and neuroprotection. *ASBMB*. 2017;292(14):12390-7.
23. Davidson J, Rotondo D, Rizzo MT, Leaver HA. Therapeutic implications of disorders of cell death signalling: membranes, micro-environment, and eicosanoid and docosanoid. *BJP*. 2012;166:1193-210.
24. Heras-Sandoval D, Pedraza-Chaverri J, Pérez-rojas JM. Role of docosahexaenoic acid in the modulation of glial cells in Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation*. 2016;1-13.
25. Marion-Letellier R. Polyunsaturated fatty acids and inflammation. *IUBMB*. 2015;67(9):659-67.

26. Sobre E, Doenas C.  cidos grasos omega 3: Respuesta inmune y su efecto sobre algunas enfermedades. *Enferm Montev*. 2014;3(2):33-7.
27. Abdulnour RE, Sham HP, Douda DN, Colas RA, Dalli J, Bai Y, et al. Aspirin-triggered resolvin D1 is produced during self-resolving gram-negative bacterial pneumonia and regulates host immune responses for the resolution of lung inflammation. *Mucosal Immunol*. 2016;9(5):1278-87.
28. Codagnone M, Cianci E, Lamolinara A, Mari VC, Nespoli A, Isopi E, et al. Resolvin D1 enhances the resolution of lung inflammation caused by long-term *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Mucosal Immunol*. 2018;11(1):35-49. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/mi.2017.36>
29. Enguita M, Razquin N, Pamplona R, Quiroga J, Prieto J, Fortes P. The cirrhotic liver is depleted of docosahexaenoic acid (DHA), a key modulator of NF- B and TGF  pathways in hepatic stellate cells. *Cell Death Dis*. 2019;10(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41419-018-1243-0>
30. Patel SJ, Luther J, Bohr S, Iracheta-vellve A, Li M, King KR, et al. A Novel Resolvin-Based Strategy for Limiting Acetaminophen Hepatotoxicity. *Nat Publ Gr*. 2016;7:e153. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/ctg.2016.13>
31. Serhan CN, Dalli J, Colas RA, Winkler JW, Chiang N. Protectins and Maresins: New Pro-Resolving Families of Mediators in Acute Inflammation and Resolution Bioactive Metabolome. *Biochim Biophys Acta*. 2016;1851(4):397-413.
32. Allaire J, Couture P, Leclerc M, Charest A, Marin J, Marie-Claude L, et al. A randomized, crossover, head-to-head comparison of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid supplementation to reduce inflammation markers in men and women: The Comparing EPA to DHA. *Am J Clin Nutr*. 2016;3:280-7.
33. Serhan CN. Novel Pro-Resolving Lipid Mediators in Inflammation Are Leads for Resolution Physiology. *Nature*. 2014;510(7503):92-101.
34. Spite M, Claria J, Serhan CN. Resolvins, specialized proresolving lipid mediators, and their potential roles in metabolic diseases. *Cell Metab*. 2014;19(1):21-36.
35. Norris PC, Skulas-Ray AC, Riley I, Richter CK, Kris-Etherton PM, Jensen GL, et al. Identification of specialized pro-resolving mediator clusters from healthy adults after intravenous low-dose endotoxin and omega-3 supplementation: a methodological validation. *Sci Rep*. 2018;8(1):1-13.

36. Pinazo-Duran M.D., Boscá-Gomar L. Propiedades antiinflamatorias de los ácidos grasos poliinsaturados omega-3: Indicaciones en oftalmología. Arch Soc Esp Oftalmol. 2012;87(7): 203-5. Disponible en:

[http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0365-66912012000700001&lng=es.http://dx.doi.org/10.1016/j.oftal.2012.04.003](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-66912012000700001&lng=es.http://dx.doi.org/10.1016/j.oftal.2012.04.003)

37. Arterburn LM, Hall EB, Oken H. Distribution, interconversion, and dose response of n-3 fatty acids. Am J Clin Nutr. 2006; 83: 1467-1476.

38. Ortega Anta RM, Requejo Marcos AM. Nutriguía: Manual de nutrición clínica. 2ª Ed. Madrid: Ed Panam; 2015.

39. Gabarra AG, Soley MC, Fernández AC. Ingestas de energía y nutrientes recomendadas en la Unión Europea: 2008-2016. Nutr Hosp. 2017;34(2):490-8.

40. Abedi E, Sahari MA. Long-chain polyunsaturated fatty acid sources and evaluation of their nutritional and functional properties. Food Sci Nutr. 2014;2(5):443-63.

41. Charuwat P, Boardman G, Bott C, Novak JT. Thermal Degradation of Long Chain Fatty Acids. Proc Water Environ Fed. 2018;3:278-87.

42. Hădăruța DI, Ünlüsayın M, Gruia AT, Birău C, Rusu G, Hădăruța NG. Thermal and oxidative stability of Atlantic salmon oil (*Salmo Salar* L.) and complexation with  $\beta$ -cyclodextrin. Beilstein J Org Chem. 2016;12:179-91.

43. Li D. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and non-communicable diseases: Meta-analysis based systematic review. Asia Pac J Clin Nutr. 2015;24(1):10-5.

44. Balk EM et al. Omega-3 Fatty Acids and Cardiovascular Disease: An Updated Systematic Review. Evid Rep Technol Assess (Full Rep). 2016; (223):1-1252.

45. Valenzuela BR, Tapia OG, González EM, Valenzuela BA. Ácidos Grasos Omega-3 (EPA y DHA) y su aplicación en diversas situaciones clínicas. Rev Chil Nutr. 2012;38(3):356-67.

46. Zhang Y, Zhang M, Lyu B, Kishi H, Kobayashi S. Omega-3 and omega-6 DPA equally inhibit the sphingosylphosphorylcholine-induced  $Ca^{2+}$  -sensitization of vascular smooth muscle contraction via inhibiting Rho-kinase activation and translocation. Sci Rep. 2017;7(7):1-14.

47. Manzanares W, Langlois PL. Emulsiones lipídicas con aceite de pescado en el paciente crítico: análisis crítico y perspectivas futuras. *Med Intensiva*. 2016;40(1):39-45.
48. Serhan CN, Chiang N, Dalli J. The Resolution Code of Acute Inflammation: Novel Pro-Resolving Lipid Mediators in Resolution. *Semin Immunol*. 2015;27(3):200-15.
49. Bazan N. Omega-3 fatty acids, pro-inflammatory signaling and neuroprotection. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2007;10(2):136-41.
50. Freund L, Vedin YI, Cederholm T, Basun H, Irving GF, Eriksdotter M, Hjorth E. Transfer of omega-3 fatty acids across the blood– brain barrier after dietary supplementation with a docosahexaenoic acid-rich omega-3 fatty acid preparation in patients with Alzheimer’s disease: the OmegAD study. *J Intern Med*. 2014;275(4):428-36.
51. Lu DY, Tsao YY, Leung YM, Su KP. Docosahexaenoic acid suppresses neuroinflammatory responses and induces heme oxygenase-1 expression in BV-2 microglia: implications of antidepressant effects for Omega-3 fatty acids. *Neuropsychopharmacology*. 2010;35:2238-48.
52. Lucas M, Asselin G, Merette C, Poulin MJ, Dodin S. Ethyl-eicosapentaenoic acid for the treatment of psychological distress and depressive symptoms in middle-aged women: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr*. 2009;89: 641-51.
53. Sinn N, Milte CM, Street SJ, Buckley JD, Coates AM, Petkov J, et al. Effects of n-3 fatty acids, EPA vs. DHA, on depressive symptoms, quality of life, memory and executive function in older adults with mild cognitive impairment: a 6-month randomized controlled trial. *Br J Nutr*. 2012;107:1682-93.
54. Grosso G, Pajak A, Marventano S, Castellano S, Galvano F, Bucolo C, et al. Role of omega-3 fatty acids in the treatment of depressive disorders: a comprehensive meta-analysis of randomized clinical trials. *PLoS ONE*. 2014;9:e96905.
55. Spencer SJ, Korosi A, Layé S, Shukitt-Hale B, Barrientos RM. Food for thought: how nutrition impacts cognition and emotion. *Npj Sci Food*. 2017;1(1):1-7. Disponible en:  
<http://dx.doi.org/10.1038/s41538-017-0008-y>

56. Choy E. Understanding the dynamics: pathways involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2012;51(5):3-11.
57. Cabre E, Mañosa M, Miquel A, et al. Omega-3 fatty acids and inflammatory bowel diseases a systematic review. *Br J Nutr*. 2012;107:240-52.
58. Cabré E. Mitos, leyendas y verdades sobre las recomendaciones dietéticas en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Enferm Inflamatoria Intest dia*. 2016;15(2):65-71.
59. Cipollina C, Di Vincenzo S, Siena L, Di Sano C, Gjomarkaj M, Pace E. 17-oxo-DHA displays additive anti-inflammatory effects with fluticasone propionate and inhibits the NLRP3 inflammasome. *Sci Rep*. 2016;6(5):1-12. Disponible: <http://dx.doi.org/10.1038/srep37625>
60. Busse WW, Lemanske RFJ. Asthma. *N Engl J Med*. 2001;344:350-62.
61. Emelyanov AF. Treatment of asthma with lipid extract of New Zealand green-lipped mussel: a randomised clinical trial. *Eur Respir J*. 2002;20:596-600.
62. Okamoto M, Mitsunobu F, Ashida K, Mifune T, Hosaki Y, Tsugeno H, Harada S, Tanizaki Y, et al. Effects of dietary supplementation with n-3 fatty acids compared with n-6 fatty acids on bronchial asthma. *Intern Med*. 2000;39:107-11.
63. Nagakura T, Matsuda S, Shichijyo K, Sugimoto H, Hata K, et al. Dietary supplementation with fish oil rich in omega-3 polyunsaturated fatty acids in children with bronchial asthma. *Eur Respir J*. 2000;16:861-5.
64. Castro-Rodríguez JA, Krause BJ, Uauy R. Epigenética en enfermedades alérgicas y asma. *Rev Chil Pediatr*. 2016;87(2):88-95.
65. Itariu BK, Zeyda M, Hochbrugger EE, Neuhofer A, Prager G, Schindler K, et al. Long-chain n-3 PUFAs reduce adipose tissue and systemic inflammation in severely obese nondiabetic patients: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2012;96(5):1137-49.
66. Claria J, Nguyen BT, Madenci AL, Ozaki CK, Serhan CN. Diversity of lipid mediators in human adipose tissue depots. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2013;304(12):1141-9.
67. Titos E, Rius B, Gonzalez-Periz A, López-Vicario C, Moran-Salvador E, Martínez-Clemente M, et al. Resolvin D1 and its precursor docosahexaenoic acid promote resolution of adipose tissue

inflammation by eliciting macrophage polarization toward an M2-like phenotype. *J Immunol.* 2011;187(10):5408-18.

68. Claria J, Dalli J, Yacoubian S, Gao F, Serhan CN. Resolvin D1 and resolvin D2 govern local inflammatory tone in obese fat. *J Immunol.* 2012;189(5):2597–605

69. Spite M, Claria J, Serhan CN. Resolvins, specialized proresolving lipid mediators, and their potential roles in metabolic diseases. *Cell Metab.* 2014;19(1):21-36.

70. Oh DY, Talukdar S, Bae EJ, Imamura T, Morinaga H, Fan WQ, et al. GPR120 is an omega-3 fatty acid receptor mediating potent anti-inflammatory and insulin sensitizing effect. *Cell.* 2010;142(5):687-98.

71. Rudkowska I. Fish oils for cardiovascular disease: impact on diabetes. *Maturitas.* 2010;67(1):25-8.

72. Christian R-M, King GL. Vascular complications of diabetes: mechanisms of injury and protective factors. *Cell Metab.* 2013;8(17):20-33.

73. Yee P, Weymouth AE, Fletcher EL, Vingrys AJ. A role for omega-3 polyunsaturated fatty acid supplements in diabetic neuropathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51(3):1755-64.

74. Orchard TS, Pan X, Cheek F, Ing SW, Jackson RD. A systematic review of omega-3 fatty acids and osteoporosis. *Br J Nutr.* 2012;107(Suppl 2):S253.

75. Balbás GM, Regaña MS, Millet PU. Study on the use of omega-3 fatty acids as a therapeutic supplement in treatment of psoriasis. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2011;4:73-7.

76. Borges MC, Santos F de Miranda M, Telles RW, Correia MITD, Lanna CCD. Polyunsaturated omega-3 fatty acids and systemic Lupus Erythematosus: what do we know? *Rev Bras de Rheumatol (Engl Ed).* 2014;54:459-66.

77. Griennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity inflammation and cancer. *Cell.* 2010;140(6):883-99.

78. Zhang G, Panigrahy D, Mahakiane LM, Yang J, Liu J-Y, Leea KSS, et al. Epoxy metabolites of docosahexaenoic acid (DHA) inhibit angiogenesis, tumor growth, and metastasis. *PNAS.* 2013;110(16):6530-5.

79. Blanckaert V, Ulmann L, Mimouni V, Antol J, Brancquart L, Chénais B. Docosahexaenoic acid intake decreases proliferation, increases apoptosis and decreases the invasive potential of the human breast carcinoma cell line MDA-MB-231. *Int J Oncol*. 2010;36:737-42.
80. Liu J, Ma DWL. The Role of n-3 polyunsaturated fatty acids in the prevention and treatment of breast cancer. *Nutrients*. 2014;6(11):5184-223.
81. Cockbain AJ, Toogood GJ, Hull MA. Omega-3 polyunsaturated fatty acids for the treatment and prevention of colorectal cancer. *Gut*. 2012;61(1):135-49.
82. Kim E, Davidson LA, Zoh RS, Hensel ME, Salinas ML, Patil BS, et al. Rapidly cycling Lgr5+ stem cells are exquisitely sensitive to extrinsic dietary factors that modulate colon cancer risk. *Cell Death Dis* [Internet]. 2016;7(11):e2460-14. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/cddis.2016.269>
83. Fradet V, Cheng I, Casey G, Witte JS. Dietary omega3 fatty acids, cyclooxygenase-2 genetic variation, and aggressive prostate cancer risk. *Clin Cancer Res*. 2009;15(7):2559-66.
84. Liu Z, Hopkins MM, Zhang Z, Quisenberry CB, Fix LC, Galvan BM, et al. Omega-3 fatty acids and other FFA4 agonists inhibit growth factor signaling in human prostate cancer cells. *J Pharmacol Exp Ther*. 2015;352:380-94.
85. Pan J, Cheng L, Bi X, Zhang X, Liu S, Bai X, et al. Elevation of  $\omega$ -3 Polyunsaturated Fatty Acids Attenuates PTEN-deficiency Induced Endometrial Cancer Development through Regulation of COX-2 and PGE 2 Production. *Sci Rep*. 2015;5(9):1-12. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/srep14958>



## Anexo

### **AVISO RESPONSABILIDAD UC**

*“Este documento es el resultado del Trabajo Fin de Grado de un alumno, siendo su autor responsable de su contenido.*

*Se trata por tanto de un trabajo académico que puede contener errores detectados por el tribunal y que pueden no haber sido corregidos por el autor en la presente edición.*

*Debido a dicha orientación académica no debe hacerse un uso profesional de su contenido.*

*Este tipo de trabajos, junto con su defensa, pueden haber obtenido una nota que oscila entre 5 y 10 puntos, por lo que la calidad y el número de errores que puedan contener difieren en gran medida entre unos trabajos y otros,*

*La Universidad de Cantabria, el Centro, los miembros del Tribunal de Trabajos Fin de Grado, así como el profesor tutor/director no son responsables del contenido último de este Trabajo.”*